



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

**DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Área de Uso Racional de Medicamentos**

INFORME TECNICO Nº 21-2005

INSULINA GLARGINA

I. ANTECEDENTES EN LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé	
Medicamento Solicitado:	Insulina glargina	
Alternativas del PNME 2005:	Insulina NPH	
Condición (es) clínica (s) asociada(s):	Tratamiento de diabetes mellitus I	
Dosificación señalada en solicitud:		
a) Adultos:	20U	
b) Pediatría:	No consigna	
Número de casos estimados bimestre:	May-Jun 2004	No consigna
Cantidad solicitada para un bimestre:	May-Jun 2004:	No consigna

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2005:	Insulina NPH
ATC:	A10AE04 Insulina glargina
Grupo Terapéutico OMS:	18.5 INSULINA Y OTROS ANTIDIABETICOS
Precio de venta unitario:	El HONADOMANI reporta un costo diario de S/.4.00



"Año de la Infraestructura para la integración"

- La insulina glargina es un medicamento no considerado en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,¹² ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.⁸
- La insulina glargina es una análogo de insulina de larga acción. En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de ampollas en tres presentaciones diferentes de 100UI/ml x3ml, 5ml y 10ml. Al 31 de Agosto del presente mes existen un registro sanitario vigente por cada presentación ofertados por un solo fabricante.

Medicamento		Registros Sanitarios vigentes	
a) Medicamento solicitado:			
Insulina glargina	100UI/ml	Ampolla	03 R. S.
b) Medicamentos alternativos del petitorio:			
Insulina lenta		Ampolla	07 R. S.
Insulina NPH		Ampolla	03 R. S.

- La insulina glargina es un análogo de insulina recombinante humana. Se produce por la sustitución de la glicina por la asparagina en la posición A21 y por la adición de dos moléculas de arginina en la posición B30 de la molécula de insulina.¹³ Esto produce un cambio del punto isoeléctrico hacia un pH neutral, y permite que la molécula de insulina glargina sea más soluble en el ambiente ácido del vial (pH 4.0) y precipite en un pH neutro luego de la inyección subcutánea.¹⁴ La insulina glargina se libera lentamente de los precipitados amorfos y alcanza concentraciones estables de insulina en plasma en 24 horas sin picos pronunciados.¹⁴
- La insulina glargina actúa de la misma forma que las insulinas regulares, su principal acción es la regulación del metabolismo de la glucosa, produce que los niveles de glucosa disminuyan por medio de la estimulación de la captación de la glucosa periférica por el músculo estriado y grasa; también se inhibe la producción de glucosa hepática. Al igual que otras insulinas inhibe la lipólisis, la proteólisis e incrementa la síntesis proteica.¹⁴
- Un estudio clínico realizado en voluntarios sanos encontró que luego de la inyección subcutánea de insulina glargina, su absorción era



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

significativamente mas lenta que la insulina NPH , cuando se toma en cuenta el tiempo de desaparición del 25% de la reactividad en el sitio de inyección y la radioactividad residual luego de las 24 horas.¹⁵

- La dosis usual con la que se inicia en adultos es de 10UI por vía subcutánea y luego se regula de acuerdo a las necesidades de cada paciente.¹⁶ Para pacientes con diabetes mellitus tipo 1, los ajustes de dosis no son necesarias cuando se transfieren los pacientes de una dosis diaria de insulina NPH o insulina humana ultralenta a dosis de insulina glargina. Para pacientes tratados previamente con insulina NPH dos veces al día, la dosis inicial de insulina glargina deberá disminuirse a un 20%.¹⁰ Los patrones de absorción de insulina glargina en sujetos sanos son similares luego de la inyección subcutánea en brazo, abdomen o pierna.¹⁷ Los estudios clínicos realizados en pediatría utilizaron dosis que varían entre 0.3UI/kg a 0.5UI/kg vía subcutánea.¹⁸ La insulina glargina ha sido aprobada por la FDA para su uso en niños mayores de 6 años, no hay estudios de su uso en grandes poblaciones de niños menores de 6 años.¹⁰
- La insulina glargina es un medicamento considerado como categoría C para el embarazo. Se han realizado estudios de reproducción y teratología en ratas y conejos. La insulina glargina y la insulina regular fueron administradas antes, durante el apareamiento y durante el embarazo en ratas y conejas a dosis de 0.36mg/kg/día, que aproximadamente se corresponde a 7 veces la dosis recomendada como tratamiento de inicio (10UI), se encontró que en cinco fetos de conejo que utilizaron insulina glargina hubo dilatación de los ventrículos cerebrales. No existen estudios clínicos controlados del uso de insulina glargina en mujeres embarazadas.^{19,22}
- Los cambios en la estructura de la molécula de insulina tienen el potencial de alterar la cinética de los enlaces a nivel del receptor de insulina y del receptor del factor de crecimiento 1 análogo a la insulina. La alteración en la cinética de de estos receptores aumenta el potencial de los efectos mitógenos a nivel celular.^{20,21} Los estudios realizados in vitro han demostrado un aumento de la afinidad de enlace entre la insulina glargina y el receptor del factor de crecimiento 1 análogo a la insulina.²⁰ Kurtzhals y colaboradores reportan que la insulina glargina en células de osteosarcoma humano incrementan el potencial mitógeno de estas células en comparación con la insulina humana.²⁰ debido a que el factor de crecimiento 1 análogo a la insulina ha sido implicado en el desarrollo de tumores mamarios, ováricos y óseos; se desaconseja su uso en el embarazo.¹³



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

- Los efectos adversos de la insulina glargina son de origen diverso. Los eventos adversos más frecuentemente descritos son las reacciones en el sitio de la inyección (enrojecimiento, dolor, prurito, inflamación) en un 3-4% de los pacientes. También se observa lipodistrofia, que se puede minimizar rotando los sitios de inyección.²³
- La hipoglicemia es uno de los efectos adversos más comunes asociado al uso de todos los tratamientos con insulina. Los resultados de incidencia de hipoglicemia asociado al uso de insulina glargina en los diversos estudios clínicos difieren. Pieber y colaboradores realizaron un estudio clínico de eficacia y seguridad de la insulina glargina vs la insulina NPH, encontraron que la frecuencia global de episodios de hipoglicemia no difirió entre los grupos, pero la frecuencia de hipoglicemia nocturna era significativamente menor en el grupo de insulina glargina en comparación la insulina NPH aplicada una vez al día, pero no hubo diferencia de eventos de hipoglicemia cuando se le comparó con la insulina NPH aplicada dos veces al día.²⁴ Ratner y colaboradores realizaron un estudio clínico randomizado en el que compararon episodios de hipoglicemia asociado al uso de insulina glargina e insulina NPH; encontraron que la incidencia de episodios de hipoglicemia en el periodo de 28 semanas era similar entre los dos grupos, pero cuando excluyeron del análisis el primer mes donde se hace el ajuste de la dosis encontraron que había mayor incidencia de hipoglicemia en el grupo tratado con insulina NPH.²⁵ Wang en su revisión sistemática de insulina glargina encontró que en tres estudios clínicos no había diferencia en el número de episodios de hipoglicemia sintomática en los grupos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tratados con insulina glargina y con insulina NPH, sin embargo esta misma revisión señala que hay otros 3 estudios clínicos que reportan una disminución significativa en la frecuencia de hipoglicemia nocturna cuando se utiliza la insulina glargina en comparación con la insulina NPH; para los casos de episodios severos de hipoglicemia no halló diferencia significativa entre la insulina glargina y la insulina NPH.²²
- La diabetes mellitus tipo 1 es una enfermedad en la cual el páncreas produce poco o nada de insulina debido a que las células β son destruidas por un mecanismo autoinmune. Los órganos dependientes de insulina son menos capaces de captar la glucosa de la sangre. El Estudio de Control de la Diabetes y otros dos estudios demostraron que el control estricto de la glicemia puede prevenir o retrasar las complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes tipo 1.^{26,27,28}
- Un estudio clínico realizado en niños y adolescentes con diabetes tipo 1 que tenían un mal control de su enfermedad (hemoglobina A1c > 8%) encontró que de los 37 pacientes a los cuales se le administró insulina glargina, 30



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

de ellos respondieron al tratamiento (disminución de la hem A1c en $1.7\pm 1.5\%$) y siete no respondieron al tratamiento (aumento de la hem A1c en 0.9%).²⁹

- Otro estudio clínico descriptivo realizó un estudio de eficacia y seguridad de insulina glargina en preescolares, niños y adolescentes con diabetes tipo 1, encontraron que luego de 6 meses los niveles de hemoglobina A1c disminuyó de 7.63 ± 0.81 a $7.14\pm 0.70\%$ ($p < 0.0001$) y los episodios de hipoglicemia severa disminuyeron de 0.18 eventos por paciente con el tratamiento anterior a 0.11 eventos por paciente en un periodo de 6 meses en comparación con el tratamiento utilizado antes de iniciar el estudio.³⁰
- Un estudio clínico randomizado comparó la eficacia de insulina glargina vs insulina NPH en pacientes con diabetes tipo 1 y encontraron que hubo reducción significativa en los niveles de glucosa plasmática en el grupo de pacientes que utilizó insulina glargina en comparación con insulina NPH, aunque los niveles promedio de insulina plasmática al momento de iniciar el estudio era diferente para cada grupo.²⁴
- Otro estudio clínico estudió los efectos de la insulina glargina e insulina NPH administrada 2 veces al día por tres meses. La insulina glargina no demostró mejorar significativamente los niveles de glucosa plasmática pero fue más efectiva en la disminución de los niveles de HbA1c y eventos de hipoglicemia.³¹
- Otros estudios clínicos, controlados randomizados con duración de 4 semanas en la que compararon insulina glargina e insulina NPH, encontraron que la insulina glargina tiene igual efectividad que la insulina NPH administrada 2 veces al día para el control de la glicemia. La única diferencia entre los grupos fue que un mayor número de pacientes del grupo de insulina glargina reportaron dolor en el sitio de inyección, aunque esto no se asoció a discontinuación del tratamiento por algún paciente.^{32,33}
- Wang y colaboradores en su revisión de insulina glargina refieren que encontraron 7 estudios sobre eficacia clínica y tolerabilidad de insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 1, de los cuales de acuerdo a su opinión sólo uno de los estudios tenía un tamaño adecuado para demostrar significancia estadística, asimismo el apoyo financiero no estaba del todo claro en 2 estudios y otros 2 estudios no reportaron la fuente de su financiamiento.²²
- Hirsh en su revisión señala que no se pueden realizar estudios ciegos porque la insulina glargina es clara y la NPH es turbia, además menciona



"Año de la Infraestructura para la integración"

que la mayoría de estudios en pacientes con diabetes tipo 1 no hay diferencia en el control de la glicemia con insulina glargina en comparación con la insulina NPH y hay una disminución del riesgo de la hipoglicemia nocturna.¹³

- El Centro de Evaluación de Tecnología en Salud de Canadá en su revisión sobre insulina glargina refiere que para la diabetes tipo 1, la insulina glargina parece ser más efectiva que la insulina NPH en la reducción de la glucosa plasmática en ayuno, pero no en la reducción de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y existe alguna evidencia que ambas insulinas tienen igual efectividad en el control de la glicemia en ayunas y la HbA1c. En cuanto a la evaluación económica que realizaron refieren que no hay estudios económicos publicados que comparen insulina glargina e insulina NPH y que sólo existe una evaluación económica realizada por Aventis y que en opinión de los autores de la HTA tiene un modelo económico pobre en los cuales se hacen suposiciones y cálculos erróneos.³⁴
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de la insulina glargina en pacientes con diabetes tipo 1 se encuentran:
 - Coste Tratamiento/UI y coste tratamiento completo en pacientes adultos:
 - La dosificación inicial de insulina glargina en un paciente adulto o pediátrico varía entre un 80-100% de la dosis que hubiese estado siendo utilizada con por el paciente con insulina NPH, por lo que el costo de cada unidad en ambas insulinas es comparable 1:1.
 - El costo de una ampolla de insulina glargina de 100UI/ml de 10ml es de S/. 190.48 lo que haría un costo de S/. 0.190 por UI.³⁵
 - El costo de una ampolla de insulina NPH de 100UI/ml de 10ml es de S/. 68.39 lo que haría un costo de S/. 0.068 por UI.³⁵
 - La diferencia de costo por UI entre insulina glargina e insulina NPH es de S/. 0.122, si un paciente adulto en forma promedio utiliza 20 UI día la diferencia del costo aproximado del tratamiento por día sería de S/.2.44 y mensualmente sería S/. 73.2.
 - Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: no consignado en la solicitud.
 - Coste estimado anual: No se puede realizar por falta de datos consignados en la solicitud.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

III. CONCLUSIONES

1. La insulina glargina es un análogo de insulina de larga acción que se caracteriza por una liberación constante y mantener niveles de insulina en sangre constantes.
2. La diabetes tipo 1 es una enfermedad cuyo tratamiento se basa en la aplicación de insulina exógena y un adecuado control de la glicemia y de los niveles de HbA1c disminuye el riesgo de las complicaciones micro y macrovasculares.
3. En el país existen registros sanitarios vigentes de insulina glargina (tres registros y un solo proveedor) y de insulina NPH (7 registros y 3 proveedores), siendo este último producto un medicamento considerado dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.
4. La insulina glargina tiene acción mitógena y no se debe utilizar en mujeres embarazadas.
5. Actualmente no hay datos concluyentes que la insulina glargina sea superior a la insulina NPH en el control de los episodios de hipoglicemia severa en el tratamiento, ni superior en el control de los niveles de glicemia y de hemoglobina glicosilada.
6. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Insulina glargina amp**, autorizada por el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé no se encuentra justificada para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1 que tengan un adecuado control de su enfermedad con el uso de las alternativas presentes en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. Agence Nationale d'accréditation et d' Evaluation en Santé, guidelines Department.
2. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en mayo del 2005.
3. American Society of Health-System Pharmacist. *Pharmacist Drug Handbook 2001*. Imipenem. Pag 594-596 y 721-723.
4. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British Nacional Formulary Nº 49. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado 20 Junio 2005.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

5. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Junio del 2005.
6. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
7. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
8. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
9. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Mayo 2005.
10. USP DI 2002- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005
11. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
12. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
13. Hirsh I. Insulin Analogues. N England J Med. 2005;352:174-183.
14. Dunn C, Plosker G, Keating M, McKeage K et al. Insulin Glargine. Drugs 2003;63(16):1743-1778.
15. Owens Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, and Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. Diabetes Care;2000 23(6):813-819.
16. Rosenstock J, Basal Insulin Supplementation in Type 2 Diabetes. Am J Med 2004; 116(3A):10S-16S.
17. Owens D, Luzio S, Tinbergen J. The absorption of HOE 901 in healthy subjects
18. Yao c, Wilson D, Buckingham B. Initiation of insulin glargine en children and adolescents with type 1 diabetes. Ped Diab 2004; 5:80-86.
19. RxList. Insulin glargine. Accesado en http://www.rxlist.com/cgi/generic2/lantus_wcp.htm el 01 de setiembre del 2005
20. Kurtzhals P, Shaffer L, Sorensen A, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes. 2000;49:999-1005.
21. Hansen B, Danielsen G, Drejer K. Sustained signaling from the insulin receptor after stimulation with insulin analogues exhibiting increased mitogenic potency. Biochem J. 1996;315:271-279.
22. Wang F, Carabino J, Vergara C. Insulin glargine: A Systematic Review of a Long-Acting Insulin Analogue. Clin Ther 2003;25(6):1541-1577.
23. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Insulin glargine: summary of product characteristics (online). Available from URL, <http://www.emea.eu.int> (accesado el 01 de setiembre del 2005).
24. Pieber T, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH Insulin in patients with type 1 diabetes. Diab Care 2000;23:157-162.
25. Ratner R, Hirsh I, Neifing J, Garg S, et al. Less Hypoglycemia with Insulin Glargine in Intensive Insulin Therapy for Type 1 Diabetes. Diab Care. 2000;23:639-643.
26. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1993;329:977-986.
27. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. Diabetes Care 1995;18:258-268.
28. Reichard P, Nilsson B, Rosenqvist U. The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus.
29. Jacson A, Ternard C, Brunzell C, Kleinshmidt T, et al. Pediatr Diab. 2003;4:64-69.
30. Colino E, Lopez M, Golmayo L, Alvarez A, et al. Diabetes Res Clin Pract 2005 article in press.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



”Año de la Infraestructura para la integración”

31. Rosseti P, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, et al. Intensive replacement of basal insulin patients with type 1 diabetes given rapid-acting insulin analog at mealtime; a 3 month comparison between administration of NPH insulin four times daily and glargine insulin at dinner or bedtime. Diabetes Care. 2003;26:1490-6.
32. Raskin P, Klaff L, Bergenstal R, Halle J, Donley D. A 16 week comparison of the novel insulin analog glargine and NPH human insulin used with insulin Lispro in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2000;23:1666-1671.
33. Rosentock J, Park G, Zimmerman J. Basal insulin glargine versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimen. Diabetes Care 2000;23:1137-1142.
34. NTH R&D HTA Programme. Systematic Review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. Health Techn Assesment 2004 November.
35. Base de datos Kairos. Accesado 01 de septiembre del 2005.

AVL/VDZ/SVL/SRR/srr